



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets⁷ : B01L 3/00, G01N 33/543, 33/558, 33/76 A1 (11) Numéro de publication internationale: WO 00/00288
(43) Date de publication internationale: 6 janvier 2000 (06.01.00)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/01380

(22) Date de dépôt international: 10 juin 1999 (10.06.99)

(30) Données relatives à la priorité:
98/08480 30 juin 1998 (30.06.98) FR

(71) Déposant (*pour tous les Etats désignés sauf US*): VEDALAB [FR/FR]; ZAT du Londeau, Rue de l'expansion, Cerise, F-61000 Alençon (FR).

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants (*US seulement*): STANKOV, Milovan [FR/FR]; 8, rue Jean Cren, F-61000 Alençon (FR). DONATI, Raphaël [FR/FR]; 4, rue des Ecouves, F-61250 Domfront (FR).

(74) Mandataire: CABINET GERMAIN ET MAUREAU; Boîte postale 6153, F-69466 Lyon Cedex 06 (FR).

(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

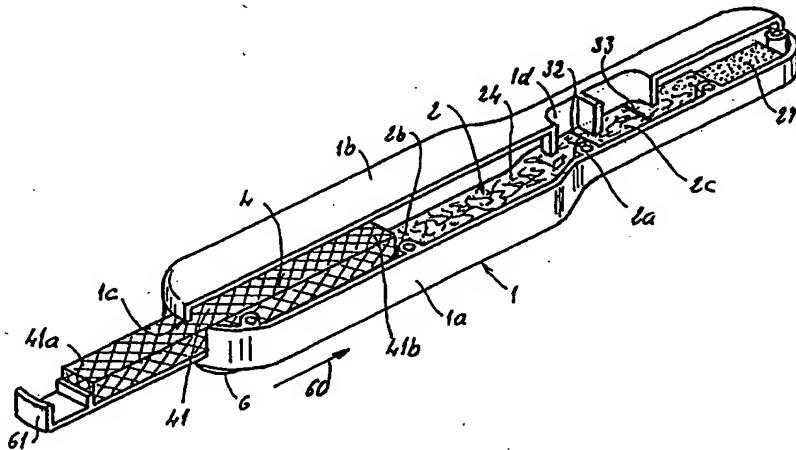
Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: DEVICE FOR DETERMINING AN ANALYTE IN A LIQUID SAMPLE

(54) Titre: DISPOSITIF DE DETERMINATION D'UN ANALYTE DANS UN ECHANTILLON LIQUIDE

(57) Abstract



(57) Abrégé

Dispositif de détermination d'un analyte dans un échantillon liquide, comprenant: a) un support de préhension (1); b) un premier moyen de diffusion (2) capillaire, solidaire du support de préhension (1), comprenant une zone aval (2a) accessible à une observation externe; c) un ensemble de réactifs prédéterminés pour la détection et/ou quantification de l'analyte; d) un organe de captation (4) de l'échantillon liquide, monté sur le support (1). L'organe de captation (4) de l'échantillon liquide, est monté sur le support (1) de manière mobile, ou inversement; un deuxième moyen (41) de diffusion capillaire s'étend d'une zone de collection (41a) dudit échantillon, à une zone de transfert (41b) de ce dernier; et une zone amont (2b) du premier moyen (2) de diffusion capillaire est agencée pour venir de manière temporaire en continuité d'écoulement capillaire avec la zone de transfert (41b) du second moyen (41) de diffusion, dans la position rétractée de l'organe de captation (4).

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	VN	Viet Nam
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande		
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Lichtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

DISPOSITIF DE DETERMINATION D'UN ANALYTE DANS UN ECHANTILLON LIQUIDE

La présente invention concerne un dispositif de détermination d'un analyte présent dans un échantillon liquide.

Par "analyte", on entend toute entité, chimique, biochimique, ou biologique, que l'on veut déterminer, c'est-à-dire identifier ou détecter, et/ou quantifier, et/ou mesurer.

A titre préférentiel, et de manière non exclusive, la présente invention sera introduite, définie, et décrite par référence à la détermination d'une entité biologique, notamment une hormone, par exemple l'hormone hCG permettant de détecter l'état de grossesse d'une femme.

Par "échantillon liquide", on entend tout échantillon dans lequel l'analyte recherché est en solution ou suspension, tel qu'il est directement appliqué ou traité par le dispositif de détermination dont il sera question ci-après. Cet échantillon liquide peut lui-même avoir été obtenu à partir d'un prélèvement ou autre échantillon contenant l'analyte, par exemple un fluide corporel, par traitement physique, et/ou chimique, et/ou biologique. Ceci signifie en particulier que le milieu de dissolution ou dispersion appartenant à l'échantillon liquide n'est pas nécessairement aqueux.

Conformément aux Figures 8 et 9 du document EP-A-0291 194, on a décrit un dispositif de détermination d'un analyte, en particulier pour la détermination de l'hormone hCG, répondant à la définition générale suivante.

Un tel dispositif comprend :

a) un support de préhension, ayant la forme d'un boîtier, comprenant à une extrémité une ouverture pour le passage du deuxième moyen de diffusion capillaire dont il sera question ci-après, saillant à l'extérieur du boîtier, et ayant une zone de collection d'un échantillon liquide ;

ce boîtier comporte, à l'opposé de l'organe de captation, une fenêtre registrée avec au moins la zone aval du premier moyen de diffusion capillaire dont il sera question ci-après ;

5 b) ledit premier moyen de diffusion capillaire, dans une direction et un sens de référence, solidaire et fixé dans le support de préhension, comprenant une zone aval accessible à une observation externe, grâce à la fenêtre précitée registrée avec ladite zone aval ;

10 c) un ensemble de réactifs prédéterminés pour la détection et/ou quantification de l'analyte, comprenant :

- un premier réactif comprenant un marqueur, visible et/ou mesurable, ce premier réactif étant disposé à l'état libre, dans une zone amont du premier moyen de 15 diffusion capillaire ;

- et un second réactif fixé, c'est-à-dire immobilisé, dans la zone aval du premier moyen de diffusion capillaire, pour la capture directe ou indirecte du premier réactif ;

20 d) ledit deuxième moyen de diffusion capillaire, ayant la forme d'un bâtonnet rigide, monté et solidaire du support de préhension, de manière à établir en permanence dans le boîtier une continuité d'écoulement capillaire, à partir de la zone de collection du deuxième moyen de 25 diffusion capillaire, vers la zone amont du premier moyen de diffusion capillaire, puis de cette dernière vers la zone aval du premier moyen de diffusion capillaire,

e) et un capuchon amovible, de protection de la partie saillante du deuxième moyen de diffusion 30 capillaire, et plus précisément de sa zone de collection.

Le fonctionnement du dispositif précédemment décrit se déduit de la description précédente.

L'utilisateur retire le capuchon, puis met l'échantillon liquide, par exemple un flot d'urine, en 35 contact direct avec la zone de collection du deuxième moyen de diffusion capillaire. L'échantillon liquide migre

d'abord, dans la direction de référence, vers la zone amont du premier moyen de diffusion capillaire, dans laquelle, d'une part il entraîne le premier réactif, et d'autre part l'analyte se lie à ce dernier, pour former un
5 conjugué. Puis, toujours par migration capillaire de l'échantillon liquide, le conjugué précité parvient par entraînement capillaire dans la zone aval, dans laquelle le second réactif capture, et donc immobilise et concentre, directement ou indirectement, le premier
10 réactif, et partant le conjugué. Par la fenêtre du boîtier, l'existence et/ou la quantité capturée du conjugué peut être vue, et/ou mesurée, directement ou indirectement, par exemple à l'oeil nu dans le cas d'un marqueur particulaire, ou par tous moyens de détection
15 et/ou mesure appropriés.

Sans que l'ensemble de réactifs mis en oeuvre ou les réactifs soient précisés, par référence à ses figures 1 à 6, le document WO-A-97 26 083 décrit un dispositif de détermination d'un analyte dans un échantillon liquide,
20 comprenant :

a) un support de préhension, ayant la forme d'un étui allongé et plat, ouvert à ses deux extrémités, comportant sur une face et à une première extrémité une fenêtre ; ce boîtier sert de coulisse à l'organe de
25 captation de l'échantillon liquide dont il sera question ci-après.

b) un organe mobile à la manière d'un coulissoeau, monté de manière déplaçable par rapport au support de préhension ; cet organe mobile consiste en un boîtier
30 allongé, obtenu par assemblage définitif de deux parties ou coques complémentaires, et incorpore, en continuité d'écoulement capillaire, d'une part un premier moyen de diffusion capillaire, entièrement compris dans le boîtier, comprenant une zone aval accessible à une observation
35 externe, et d'autre part un deuxième moyen de diffusion capillaire, compris pour partie dans le boîtier, et

comportant une zone extrême de collection de l'échantillon liquide, saillant à l'extérieur du boîtier ; le boîtier comporte par ailleurs, à l'opposé d'une partie permettant sa manipulation, une fenêtre registrée avec la zone aval 5 du premier moyen de diffusion capillaire ; l'organe mobile est déplaçable par rapport au support de préhension, à partir d'une position de départ dans laquelle la zone de collection de l'échantillon liquide de l'organe mobile est susceptible d'être mise au contact de ce dernier, et dans 10 laquelle la fenêtre du boîtier est masquée par le support de préhension, en dehors du support de préhension, à une position rétractée définitive, dans laquelle, la zone de collection précitée est comprise et incorporée entièrement dans le support de préhension, et dans laquelle la fenêtre 15 du boîtier est registrée avec celle du support de préhension, ce qui rend la zone aval du premier moyen de diffusion capillaire, accessible à une observation.

Quoique cela ne soit pas expressément décrit dans le document WOA-97 26083, le dispositif précédemment 20 exposé requiert un moyen amovible de protection de la zone de collection du deuxième moyen de diffusion capillaire, dans la position de départ de l'organe mobile, dans laquelle la zone de collection saille à l'extérieur du support de préhension. En effet, compte tenu de moyens 25 complémentaires prévus, d'un côté sur l'organe mobile ou boîtier, par exemple encoches, et de l'autre côté sur le support de préhension, par exemple languettes s'engageant en butée dans les encoches précitées, la position rétractée est définitive, comme dit plus haut.

30 Le fonctionnement du dispositif précédemment décrit se déduit de sa structure :

- le moyen de protection de la zone de collection est retiré, pour obtenir le dispositif prêt à l'emploi, avec sa zone de collection saillante,

35 - après collection de l'échantillon liquide, l'organe mobile est amené dans la position rétractée,

- le résultat de la réaction sur le premier moyen de diffusion capillaire, est observable au travers des deux fenêtres registrées de l'organe mobile et du support de préhension respectivement.

5 Les deux dispositifs précédemment décrits, ont en commun, d'une part la disposition des deux moyens de diffusion capillaire, sur un seul et même élément, à savoir le support de préhension dans le premier cas, et l'organe mobile dans le second cas, et d'autre part une
10 continuité structurelle d'écoulement capillaire, c'est à dire permanente, de l'échantillon liquide du deuxième moyen de diffusion capillaire vers le premier moyen de diffusion capillaire.

Dans les deux cas, il faut prévoir un moyen de
15 protection amovible de la zone de collection du deuxième moyen de diffusion capillaire dans sa position de départ, c'est à dire saillante pour le prélèvement de l'échantillon liquide.

La présente invention a pour objet un dispositif
20 tel que précédemment défini permettant de supprimer le moyen supplémentaire de protection amovible de la zone de collection de l'échantillon liquide, tout en isolant cette dernière par rapport à l'extérieur du dispositif, tant que ce dernier n'est pas utilisé, c'est à dire mis en oeuvre
25 ou armé pour le prélèvement d'un échantillon liquide, puis la lecture du résultat concernant l'analyte.

Conformément à l'invention et par rapport au document EP-A-0291 194, le dispositif comprend un organe de captation de l'échantillon liquide, duquel est
30 solidaire le deuxième moyen de diffusion capillaire, à l'exclusion du premier moyen de diffusion capillaire. Cet organe de captation est monté de manière déplaçable par rapport au support de préhension, par exemple en translation, entre deux positions extrêmes, à savoir :

35 - l'une saillante par rapport au support de préhension, dans laquelle d'une part la zone de collection

de l'échantillon liquide, appartenant au deuxième moyen de diffusion capillaire, est susceptible d'être mise en contact de ce dernier, en dehors du support de préhension, et d'autre part une zone de transfert du deuxième moyen de diffusion capillaire, opposée à la zone de collection n'est pas en continuité d'écoulement capillaire, et donc isolée vis à vis de la zone amont du premier moyen de diffusion capillaire.

- et l'autre rétractée par rapport au support de préhension, dans laquelle, d'une part la zone de transfert du deuxième moyen de diffusion capillaire est, de manière amovible ou temporaire, en continuité d'écoulement capillaire, avec la zone amont du premier moyen de diffusion capillaire, et d'autre part la zone de collection du deuxième moyen de diffusion capillaire est comprise dans le support de préhension.

Par conséquent, par rapport aux documents EP-A-0291 194 et WO-A-97 26083, le dispositif selon l'invention se caractérise par la dissociation des deux moyens de diffusion capillaire, et par la possibilité d'isoler temporairement ces deux moyens vis à vis de l'écoulement capillaire de l'échantillon liquide.

Et de plus, par rapport au document WO-A-97 26083, le dispositif selon l'invention se caractérise, outre l'ensemble de réactifs prédéterminés choisis pour la détection et/ou quantification de l'analyte, par le fait que le premier moyen de diffusion capillaire demeure du côté du support de préhension, et qu'en conséquence l'organe de captation est affecté pour l'essentiel au prélèvement de l'échantillon liquide.

La solution selon l'invention apporte en outre des avantages déterminants.

La possibilité d'isoler, vis à vis de l'écoulement liquide les deux moyens de diffusion capillaire, permet de séparer et séquencer le prélèvement proprement dit, et la ou les réactions requises pour la détection et/ou

quantification de l'analyte, à savoir d'effectuer ledit prélèvement avant la ou les réactions.

Ceci est important pour éviter le démarrage de la ou des réactions requises avant d'avoir permis un 5 prélèvement d'une quantité maximum ou optimum de l'échantillon liquide à analyser.

Le déplacement du deuxième moyen de diffusion capillaire, à l'écart et à distance du premier moyen de diffusion capillaire, permet pour une longueur ou un 10 encombrement donné du dispositif, de disposer d'une plus grande longueur de collection de l'échantillon liquide, dans la position saillante ou en saillie dudit dispositif.

Un dispositif selon l'invention peut être utilisé 15 avec tout ensemble de réactifs prédéterminés, en fonction de l'analyte recherché dans l'échantillon liquide, d'une part, et du protocole opératoire retenu pour la détermination d'autre part.

Par réactif, on entend toute entité, chimique, 20 biochimique, ou biologique susceptible de se lier avec l'analyte et/ou un autre réactif.

Par "lier", ou "liaison", on entend toute liaison forte, par exemple covalente, ou faible, par exemple du type antigène/anticorps ou avidine/streptavidine.

25 Préférentiellement, mais de manière non exclusive, les réactifs considérés selon l'invention sont des entités biologiques, du type ligand ou anti-ligand, et ceci par rapport à l'analyte ou un autre réactif, de type biologique. Dans cette catégorie, sont rangés les réactifs 30 tels que anticorps, antigènes, haptènes, avidine/streptavidine, mais aussi les peptides, protéines, et polynucléotides.

A titre d'exemple, les premier et second réactifs sont respectivement deux anticorps monoclonaux 35 spécifiques, identiques ou différents, dirigés contre l'analyte.

Par "marqueur", on entend toute entité physique, chimique, biochimique, ou biologique, permettant directement ou indirectement la détermination du premier réactif, en particulier lorsqu'il est lié, directement ou 5 indirectement, à l'analyte. Un tel marqueur, connu en soi, peut être par exemple une enzyme, ou encore des particules métalliques, par exemple des particules d'or, obtenues par exemple à partir d'or colloïdal.

Selon l'invention, le premier réactif est déposé 10 sur le second moyen de diffusion capillaire, en particulier en aval de la zone de collection de l'organe de captation, ou encore le premier réactif est déposé sur le premier moyen de diffusion capillaire, en particulier en aval de la zone amont dudit premier moyen, mais en 15 amont de la zone aval accessible à une observation externe.

De manière connue en soi, l'ensemble des réactifs prédéterminés en fonction de l'analyte et du protocole de détermination, peut être mis en oeuvre selon différents 20 formats :

- selon un format sandwich, les premier et second réactifs sont alors prédéterminés pour se lier respectivement et spécifiquement avec l'analyte, par exemple sur deux sites épitopiques, identiques ou 25 différents de l'analyte, lorsqu'il consiste en une molécule biologique ;

- selon un format compétition, le premier réactif ou le second réactif est prédéterminé à l'identique ou de manière similaire à l'analyte, pour se lier avec l'autre 30 réactif, en compétition avec l'analyte.

Et encore, dans le cas d'un analyte constitué par une entité biologique comprenant deux ligands, susceptibles de se lier respectivement avec le premier réactif et un troisième réactif, ce dernier est déposé à 35 l'état libre, sur un support poreux, en l'occurrence le second moyen de diffusion capillaire ou le premier moyen

de diffusion capillaire, à un endroit fonctionnellement en amont de la zone aval du premier moyen de diffusion. Et le deuxième réactif est prédéterminé pour la capture du troisième réactif.

5 Pour contrôler que la ou les réactions nécessaires à la détermination de l'analyte ont bien eu lieu, un autre réactif prédéterminé pour se lier directement ou indirectement avec le premier réactif, est fixé dans une zone adjacente mais en aval de la zone aval du premier
10 moyen de diffusion, cette zone adjacente étant également accessible à une observation externe.

A titre d'exemple, le premier réactif comprend un marqueur particulaire, par exemple des particules d'or, visibles et/ou mesurables directement, lorsqu'il est
15 concentré dans la zone aval du premier moyen de diffusion.

La présente invention est maintenant décrite par référence au dessin annexé, dans lequel :

- la figure 1 représente en perspective, avec arrachement partiel, dans la position saillante de
20 l'organe de captation, un dispositif selon un premier mode d'exécution de l'invention ;

- la figure 2 représente le dispositif représenté à la figure 1, en coupe longitudinale et verticale, dans la position rétractée de l'organe de captation ;

25 - la figure 3 représente une vue en perspective, dans la position saillante de l'organe de captation, un dispositif selon un deuxième mode d'exécution de l'invention ;

- la figure 4 représente une vue éclatée en
30 perspective du dispositif représenté à la figure 3, dans la position rétractée de l'organe de captation ;

- la figure 5 représente une vue en coupe longitudinale et horizontale du dispositif représenté à la figure 4, dans la position rétractée de l'organe de
35 captation ;

- la figure 6 représente une vue en coupe transversale au niveau de l'organe 42b de maintien en position du bâtonnet 41, du dispositif représenté aux figures 4 et 5 ;

5 - la figure 7 représente une vue éclatée du premier moyen de diffusion capillaire, identique pour les deux modes d'exécution de l'invention, et mis en oeuvre dans la même position, comme montré par les figures 1 et 2 en particulier.

10 Conformément aux figures 1 et 2, un dispositif selon l'invention comprend :

15 - un support de préhension 1 ayant la forme d'un boîtier, comprenant, à une extrémité distale une ouverture 1c pour le passage de l'organe de captation 4 décrit ci-après vers la position saillante, et à l'opposé de cette extrémité une fenêtre 1d registrée avec au moins une zone aval 2a du premier moyen 2 de diffusion capillaire, décrit ci-après ;

20 - le premier des deux moyens de diffusion capillaire, ayant la forme d'une bandelette multi-couche, solidaire du support de préhension 1, et comprenant la zone aval 2a accessible à une observation externe ; ce premier moyen est plus particulièrement représenté en vue éclatée à la figure 2, et sera décrit ci-après en détail ;

25 - un ensemble de réactifs prédéterminés pour la détection et/ou quantification de l'analyte, comprenant au moins :

30 * un premier réactif 31, comprenant un marqueur visible et/ou mesurable, ce premier réactif étant disposé à l'état libre sur le premier moyen de diffusion 2, en particulier en aval de la zone amont 2b, dont il sera question ci-après ;

35 * et un second réactif 32 fixé dans la zone aval 2a du premier moyen de diffusion 2, pour la capture directe ou indirecte du premier réactif ;

* un autre réactif 33, prédéterminé pour se lier avec le premier réactif 31, fixé dans une zone 2c, adjacente, mais en aval de la zone aval 2a précitée du premier moyen 2 de diffusion, cette zone adjacente étant 5 également accessible à une observation externe, par exemple avec la même fenêtre 1d du boîtier 1 ;

- un organe de captation 4 de l'échantillon liquide, monté sur le support 1 de manière amovible, ou inversement ; cet organe 4 comporte un deuxième moyen 41 de diffusion capillaire, dans la même direction et le même sens 60 que ceux déterminés par le premier moyen 2 de diffusion capillaire ; ce deuxième moyen 41 s'étend de la zone de collection 41a de l'échantillon, à une zone de transfert 41b de ce dernier ; cet organe de captation 4 10 est mobile et déplaçable en translation, par rapport au support de préhension 1, entre deux positions extrêmes, à savoir l'une saillante (cf. figure 1) par rapport audit support de préhension, dans laquelle la zone de collection 41a est susceptible d'être mise en contact avec la 15 l'échantillon liquide, en dehors du support de préhension, et dans laquelle la zone de transfert (41b) n'est pas en continuité d'écoulement capillaire avec, et donc isolée par rapport à la zone amont (2b) du premier moyen (2) de diffusion capillaire, et l'autre rétractée (cf. figure 2), dans laquelle la zone de collection 41a est comprise dans 20 ledit support de préhension, et dans laquelle la zone de transfert (41b) du deuxième moyen (41) de diffusion capillaire est, de manière amovible, c'est à dire temporaire, en continuité d'écoulement capillaire avec la zone amont (2b) du premier moyen (2) de diffusion capillaire ; ce qui explique que l'organe de captation 4 25 et le support de préhension 1 sont allongés selon la direction de translation.

En correspondance avec la structure générale 30 décrite précédemment :

- la zone amont 2b du premier moyen 2 de diffusion capillaire est agencée pour venir, de manière amovible ou temporaire, en continuité d'écoulement capillaire avec la zone de transfert 41b du second moyen 41 de diffusion capillaire, dans la position rétractée de l'organe de captation 4, et pour être isolée vis à vis du même écoulement capillaire, par rapport à la même zone de transfert 41b, dans la position saillante de l'organe de captation 4.

10 - et le premier réactif 31 est déposé à l'état libre sur le premier moyen de diffusion 2, comme décrit précédemment, dans une zone 2a en aval de la zone amont 2b ; mais bien entendu, le premier réactif peut être déposé directement dans la zone amont 2b du premier moyen 2 de diffusion capillaire, ou encore directement sur le deuxième moyen 41 de diffusion capillaire.

Pour actionner le déplacement de l'organe de captation 4, comme montré à la figure 2, le support de préhension 1 comporte une glissière longitudinale 5, dont 20 la forme est adaptée à la trajectoire de déplacement dudit organe 4, et ce dernier comporte un organe 6 de commande manuelle traversant cette glissière. La course de l'organe 6 dans la glissière 5 détermine le deux positions extrêmes de l'organe de captation 4, et comme montré à la figure 2, 25 a une longueur supérieure à la longueur de recouvrement de la zone de transfert 41b du deuxième moyen 41 de diffusion capillaire, et de la zone amont (2b) du premier moyen de diffusion capillaire, dans la position rétractée du dispositif.

30 Comme montré plus particulièrement par la figure 7, le premier moyen 2 de diffusion capillaire est obtenu par assemblage de différentes sections ou morceaux, eux-mêmes fixés sur une bande 28 en matière plastique transparente, et en continuité permanente d'écoulement 35 capillaire une fois assemblés les uns aux autres.

Conformément à la figure 7, et dans le sens et la direction 60 de l'écoulement capillaire, en plus de la bande 28 transparente, le premier moyen de diffusion capillaire 2 comporte :

- 5 - une première section 21 de porosité relativement importante, par exemple en cellulose, avec une taille de pores comprise entre 2 μm et 50 μm , agencée pour venir en continuité d'écoulement capillaire avec la zone de transfert 41b du second moyen 41 de diffusion capillaire ;
- 10 c'est cette section qui constitue la zone amont 2b du premier moyen 2 de diffusion ;
 - une section 22 constituée par exemple en fibre de verre, ayant une taille de pores comprise entre 2 μm et 500 μm , sur laquelle est déposé à l'état libre le
 - 15 premier réactif 31 ;
 - une section 24 de porosité relativement faible, par exemple constituée en nitrocellulose, avec une porosité comprise entre 1 μm et 30 μm , comportant, et la zone aval 2a dans laquelle est fixé le second réactif 32,
 - 20 et la zone adjacente dans laquelle est fixé l'autre réactif 33, ces deux zones étant accessibles à une observation externe par la fenêtre registrée 1d du boîtier 1 ;
 - une section 27, constituée par exemple en
 - 25 cellulose, ayant une porosité comprise entre 2 μm et 50 μm , pour le recueil par absorption de l'ensemble des liquides ayant circulé sur le premier moyen 2 de diffusion capillaire, au-delà des zones aval 2a ; cette section de recueil est donc solidaire du support préhension 1, et
 - 30 disposée en aval et en continuité d'écoulement capillaire avec la zone aval 2a du premier moyen de diffusion capillaire 1.

Le dispositif conforme aux figures 3 à 5 a la même structure générale que celle définie précédemment. Les

35 mêmes références numériques identifient des pièces ou composants ayant la même fonction que celle décrite par

référence aux figures 1 et 2. Seules les différences suivantes seront décrites ci-après.

L'organe de captation 4 comprend un chariot 42 de support du second moyen 41 de diffusion capillaire, 5 compris dans le boîtier 1 ou support de préhension. Ce dernier et le chariot 42 comportent des moyens de guidage en déplacement dudit chariot, plus particulièrement visibles sur la figure 6, consistant en deux glissières 45 et 46 appartenant au boîtier 1, l'une supérieure et 10 l'autre inférieure, et alignées, et en deux nervures correspondantes 43 et 44 appartenant au chariot 42, coulissant dans les glissières 45 et 46 respectivement.

Le second moyen de diffusion 41 a la forme d'un bâtonnet relativement rigide, et le chariot 42 comporte 15 une butée arrière 42a par rapport au sens de déplacement dudit chariot, et un organe 42b de maintien en position du bâtonnet 41, ayant la forme d'un anneau.

Le boîtier 1 intègre également un moyen 47 d'actionnement du chariot 42, avec une commande manuelle 20 48. Plus précisément, le moyen d'actionnement 47 comprend une bande 49 semi-rigide, conformée en épingle, dont une branche 49a comporte sur sa face extérieure un organe 48 de préhension, et dont l'autre branche a une extrémité liée au chariot 42. En correspondance, le boîtier 1 25 comprend un chemin 50 de guidage et tirage de la bande, également conformé en épingle, et d'autre part une fenêtre 1f adaptée au passage de l'organe de préhension 48, dont la longueur est adaptée à la course de déplacement de l'organe de captation 4. Comme le montre 30 bien le rapprochement des figures 4 et 5, cette course a une longueur bien supérieure à la longueur de recouvrement de la zone de transfert 41 b du deuxième moyen de diffusion capillaire 41, et de la zone amont 2b du premier moyen de diffusion capillaire 2, dans la position 35 rétractée du dispositif.

Par conséquent, en repoussant l'organe 48 de préhension vers l'extrémité proximale du boîtier 1, comme montré à la figure 3, la bande 49 circule dans le chemin 50 de guidage et repousse le chariot 42 vers la 5 position saillante de l'organe de captation 2. En sens inverse, le chariot 42 est déplacé vers la position rétractée de l'organe de captation 4.

Comme le montrent également les figures 4 et 5, le premier moyen 2 de diffusion capillaire est serré et 10 maintenu à l'intérieur du boîtier entre des nervures le disposées parallèlement à la direction 60 du flux capillaire.

Le fonctionnement d'un dispositif selon l'invention se déduit de la description précédente :

15 - au départ, c'est-à-dire avant utilisation, l'organe 4 de captation est dans la position rétractée (cf. Fig.2 et 4), de telle sorte que le boîtier 1 est une entité fermée, à l'exception de la fenêtre 1d ; dans le cas de la figure 1, c'est un volet 61, solidaire de 20 l'extrémité proximale de l'organe de captation 4, qui ferme l'ouverture 1c ; et dans le cas des figures 4 et 5, c'est l'extrémité de la bande 49 semi-rigide, opposée au chariot 42, qui obture l'ouverture 1c (cf. figure 5) ;

25 - par l'organe de commande 6 ou 48, l'utilisateur amène l'organe de captation 4 dans la position saillante, dans laquelle un flux ou échantillon liquide contenant l'analyte est mis en contact avec la zone de collection 41a ;

30 - avec la même main, le même organe de captation est ramené dans la position rétractée, avec fermeture de l'ouverture 1c, comme décrit précédemment

35 - c'est uniquement dans cette dernière position, sans autre intervention de l'utilisateur, que l'échantillon liquide migre successivement du deuxième moyen de diffusion capillaire 41, vers le premier moyen de diffusion capillaire 42, et sur ce dernier de l'amont vers

l'aval ; les réactions générées par les réactifs précédemment décrits s'effectuent ; le résultat est accessible à une observation externe par la fenêtre 1d, par exemple à l'oeil nu ;

5 - puis le dispositif de détermination, à usage unique, peut être jeté, dans la position rétractée des Figures 2 et 4.

Conformément à la figure 5, par rapport au sens de l'observation par la fenêtre 1d, on observera que la zone
10 de transfert 41b du deuxième moyen 41 de diffusion capillaire vient au-dessous de la zone amont 2b du premier moyen 2 de diffusion capillaire, dans la position rétractée de l'organe 4 de captation, et ce pour favoriser
15 l'écoulement capillaire à la jonction entre les deux moyens 2 et 41 de diffusion capillaire, dans la position rétractée de l'organe de captation 4.

REVENDICATIONS

1) Dispositif de détermination d'un analyte dans un échantillon liquide, comprenant :

- a) un support de préhension (1) ;
- 5 b) un premier moyen de diffusion (2) capillaire dans une direction de référence (60), solidaire du support de préhension (1), comprenant une zone aval (2a) accessible à une observation externe ;
- c) un ensemble de réactifs prédéterminés pour la 10 détection et/ou quantification de l'analyte, comprenant au moins :
 - un premier réactif (31) comprenant un marqueur, visible et/ou mesurable, ledit premier réactif étant disposé à l'état libre sur un support poreux,
 - 15 fonctionnellement en amont de la zone aval (2a) du premier moyen de diffusion ;
 - et un second réactif (32) fixé dans la zone aval (2a) du premier moyen de diffusion capillaire, pour la capture directe ou indirecte du premier réactif ;
- 20 d) un deuxième moyen (41) de diffusion capillaire, avec une zone de collection (41a) dudit échantillon, ledit premier réactif (31) étant déposé à l'état libre, ou sur le premier moyen de diffusion capillaire (2), ou sur le second moyen (41) de diffusion capillaire.

25 caractérisé en ce que :

- le dispositif comprend un organe de captation (4) de l'échantillon liquide, duquel est solidaire le deuxième moyen de diffusion capillaire (41), monté de manière déplaçable par rapport au support de préhension,
- 30 entre deux positions extrêmes, à savoir :
 - l'une saillante (Fig. 1 et 3) par rapport audit support de préhension, dans laquelle, d'une part la zone de collection (41a) de l'échantillon liquide du deuxième moyen (41) de diffusion capillaire est susceptible d'être mise au contact de ce dernier, en dehors de préhension, et

d'autre part une zone de transfert (41b) du deuxième moyen (41) de diffusion capillaire, opposée à ladite zone de collection (41a), n'est pas en continuité d'écoulement capillaire avec la zone amont (2b) du premier moyen (2) de diffusion capillaire.

- et l'autre retractée (Fig 2 et 5), dans laquelle d'une part, la zone de transfert (41b) du deuxième moyen (41) de diffusion capillaire est, de manière amovible, en continuité d'écoulement capillaire avec la zone amont (2b) du premier moyen (2) de diffusion capillaire, et d'autre part la zone de collection (41b) du deuxième moyen (41) de diffusion capillaire est comprise dans le support de préhension (1)

2) Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que le premier réactif (31) est déposé sur le second moyen de diffusion (41), en particulier en aval de la zone de collection (41a).

3) Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que le premier réactif (31) est déposé sur le premier moyen de diffusion (2), en particulier en aval de ladite zone amont (2b).

4) Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que le support de préhension (1) a la forme d'un boîtier comprenant, à une extrémité une ouverture (1c) pour le passage de l'organe de captation (4) vers la position saillante, et à l'opposé de ladite extrémité une fenêtre registrée (1d) avec au moins la zone aval (2a) du premier moyen (2) de diffusion capillaire.

5) Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que le support de préhension (1) comporte une glissière (5) dont la forme est adaptée à la trajectoire de déplacement de l'organe de captation (4), et ledit organe de captation comporte un organe (6) de commande manuelle, traversant ladite glissière.

6) Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'organe de captation (4) est mobile et déplaçable en translation par rapport au support de préhension (1), et ledit organe et ledit support étant 5 allongés selon la direction de translation.

7) Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que le premier moyen (2) de diffusion capillaire comporte deux sections distinctes, en continuité permanente d'écoulement capillaire, à savoir 10 une première section (21) de porosité relativement importante, agencée pour venir, de manière amovible, en continuité d'écoulement capillaire avec la zone de transfert (41b) du second moyen (41) de diffusion capillaire, et une deuxième section (24) de porosité 15 relativement faible, comportant ladite zone aval (2a).

8) Dispositif selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'organe de captation (4) comprend un chariot (42) de support du second moyen (41) de diffusion capillaire, le boîtier et le chariot comportent des moyens 20 (43 à 46) de guidage en déplacement dudit chariot, et le boîtier intègre un moyen (47) d'actionnement dudit chariot, avec commande manuelle (48).

9) Dispositif selon la revendication 8, caractérisé en ce que le second moyen de diffusion (41) a 25 la forme d'un bâtonnet, et le chariot comporte une butée arrière (42a) par rapport au sens de déplacement, et un organe (42b) de maintien en position dudit bâtonnet.

10) Dispositif selon la revendication 8, caractérisé en ce que le moyen d'actionnement (47) 30 comprend une bande (49) semi-rigide, conformée en épingle, dont une branche (49a) comporte sur sa face extérieure un organe (48) de préhension, et dont l'autre branche (49b) a une extrémité liée au chariot (42), et en ce que le boîtier (1) comprend, d'une part un chemin (50) de tirage 35 de la bande, également conformé en épingle, et d'autre part une fenêtre (1d) adaptée au passage de l'organe (48)

20

de préhension, dont la longueur est adaptée à la course de déplacement de l'organe de captation (4).

11) Dispositif selon la revendication 4, caractérisé en ce que le premier moyen (2) de diffusion capillaire est serré et maintenu à l'intérieur du boîtier, entre des nervures (1c) s'étendant parallèlement à la direction du flux capillaire.

10

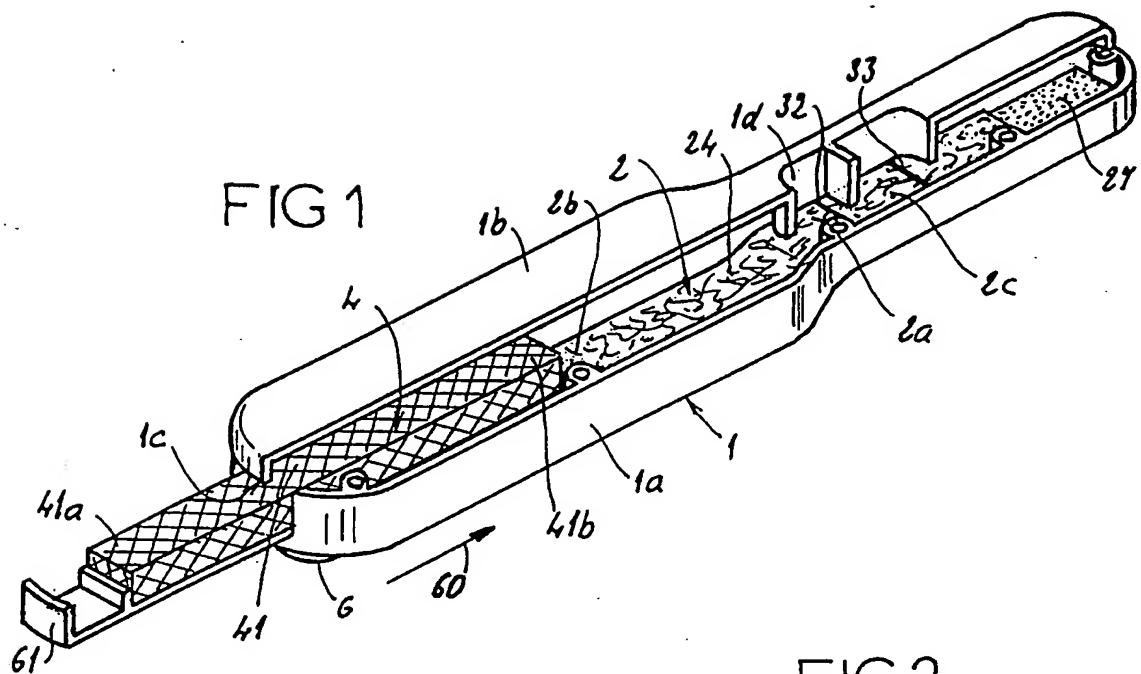


FIG2

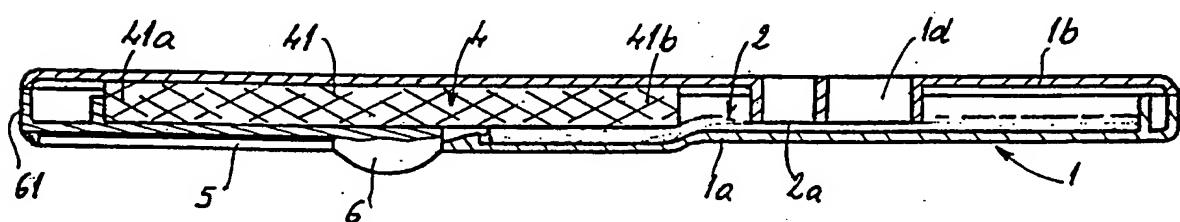
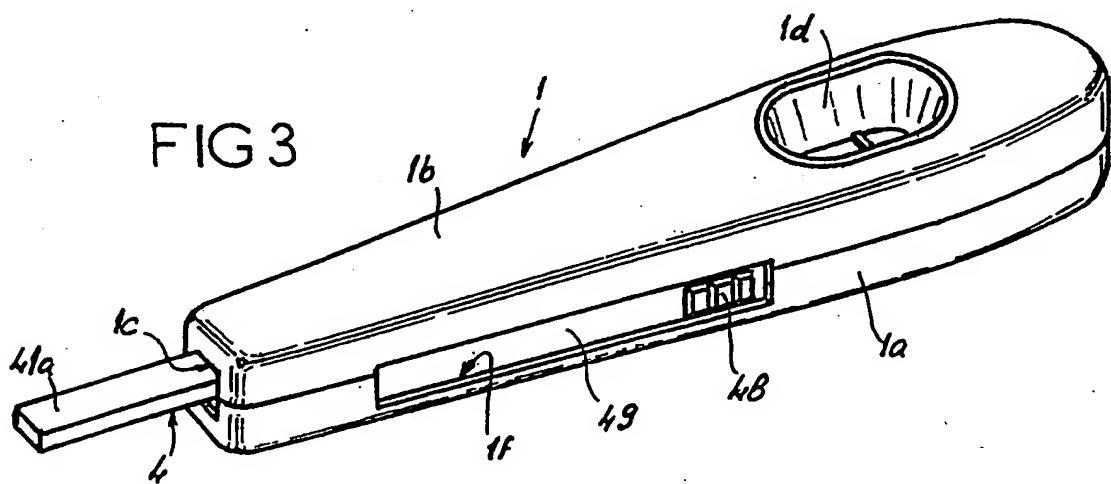


FIG 3



FÉUILLE DE REMPLACEMENT (RÈGLE 26)

2 / 2

FIG 4

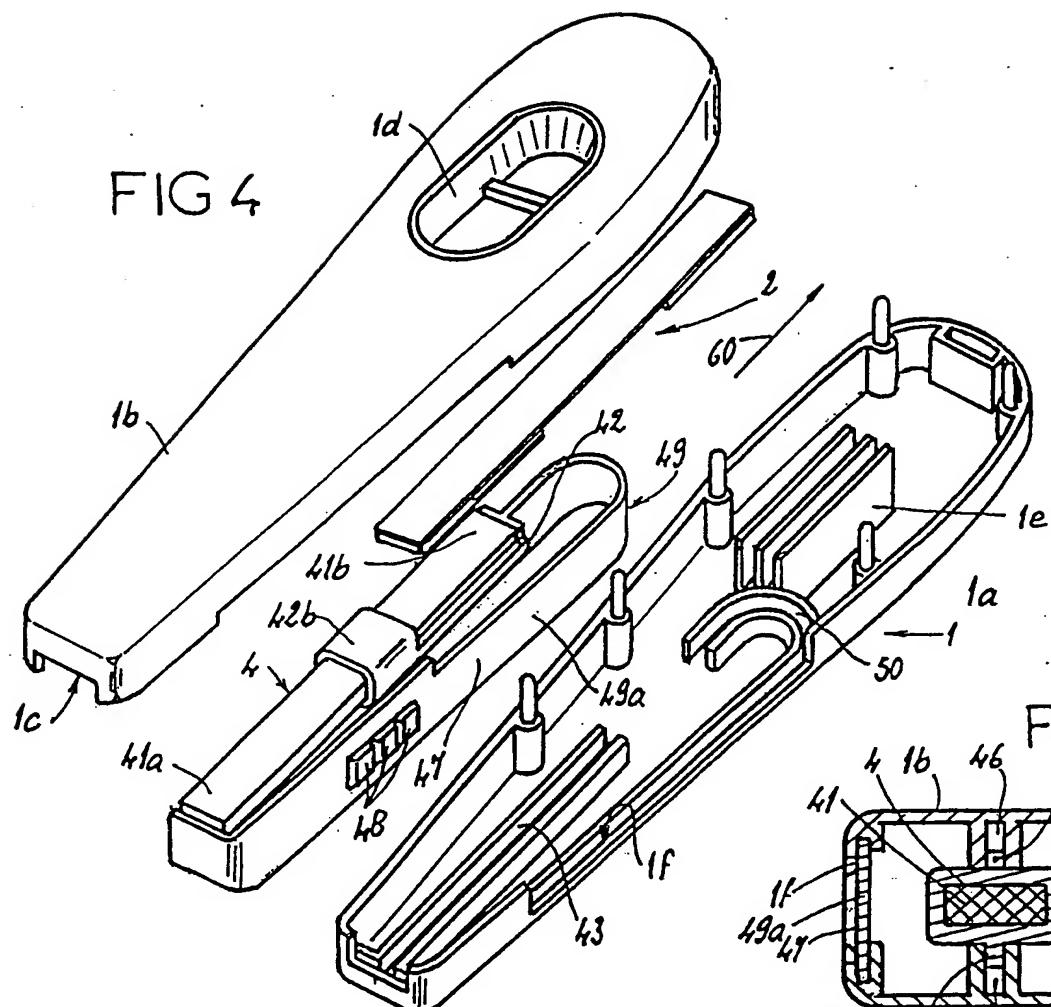


FIG 5

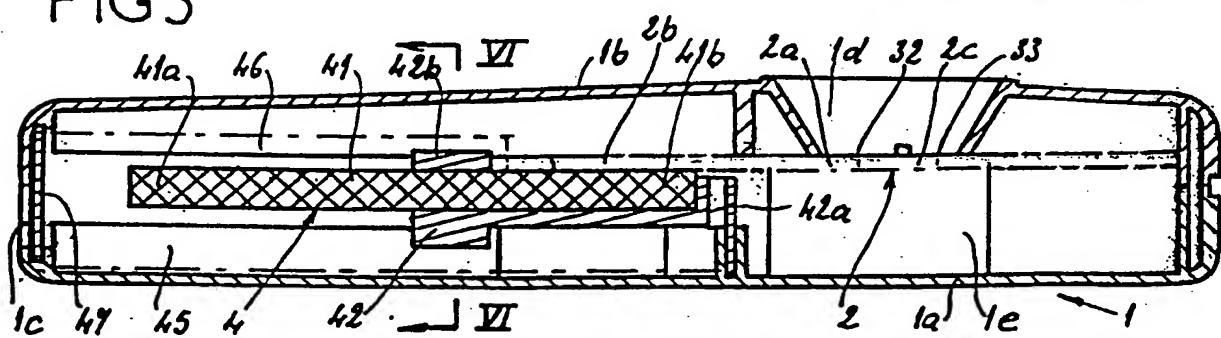
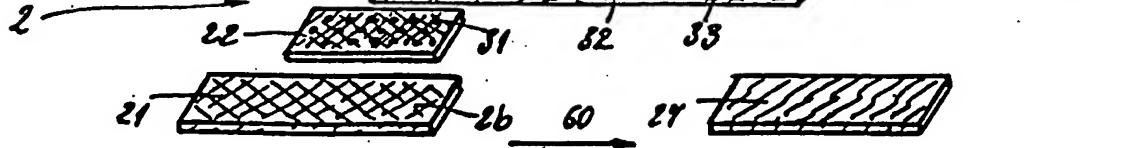
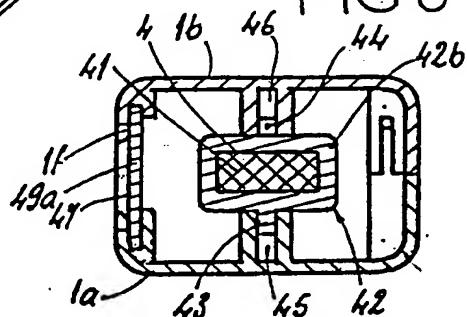


FIG 6



FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte...nal Application No
PCT/FR 99/01380

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 B01L3/00 G01N33/543 G01N33/558 G01N33/76

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 B01L G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 95 08761 A (POLYFILTRONICS INC) 30 March 1995 (1995-03-30) page 5, paragraph 2 - paragraph 3 page 7, paragraph 2; figure 6 page 9, paragraph 2 - paragraph 3; figures 9,10 page 10, paragraph 1 - page 11; figures 11-13 ---	1
A	EP 0 560 411 A (UNILEVER NV) 15 September 1993 (1993-09-15) page 6, line 24 - page 7, line 45 page 8, line 45 - page 9, paragraph 46 page 9, line 47 - line 49 --- -/-	1-6

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention.
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

10 September 1999

Date of mailing of the international search report

17/09/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hocquet, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 99/01380

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 26083 A (BOEHRINGER MANNHEIM ITALIA ; QUAGLIARELLA GIOVANNA (IT); PIRO PAOLA) 24 July 1997 (1997-07-24) page 1, line 1 - line 15 page 3, line 23 - line 30 page 5, line 9 - page 7, line 26; figures 1-6 -----	1-6
A	EP 0 306 336 A (SYNTEX INC) 8 March 1989 (1989-03-08) column 11, line 50 - column 12, line 39 column 19, line 20 - line 31; figures 1,4 -----	7
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 095, no. 004, 31 May 1995 (1995-05-31) & JP 07 027761 A (SANKYO CO LTD; OTHERS: 01), 31 January 1995 (1995-01-31) abstract -----	1
A	US 5 611 995 A (DE ZOETEN JUAN P ET AL) 18 March 1997 (1997-03-18)	1
A	column 3, line 8 - line 21 column 4, line 17 - line 59 column 5, line 12 - line 13 -----	11
A	WO 98 00712 A (CHANDLER HOWARD MILNE) 8 January 1998 (1998-01-08) page 9, line 5 - line 14 page 12, line 24 - page 20, line 12; figures 3-8 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/01380

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO 9508761	A 30-03-1995	NONE			
EP 0560411	A 15-09-1993	AT 101721 T			15-03-1994
		EP 0560410 A			15-09-1993
		AU 626207 B			23-07-1992
		AU 1622888 A			02-12-1988
		AU 4438697 A			19-03-1998
		AU 682071 B			18-09-1997
		AU 8048994 A			09-03-1995
		AU 679279 B			26-06-1997
		AU 8049094 A			09-03-1995
		DE 3887771 D			24-03-1994
		DE 8805565 U			18-08-1988
		EP 0291194 A			17-11-1988
		ES 2050704 T			01-06-1994
		FR 2614423 A			28-10-1988
		WO 8808534 A			03-11-1988
		GB 2204398 A, B			09-11-1988
		HK 140995 A			15-09-1995
		IT 214285 Z			24-04-1990
		JP 2705767 B			28-01-1998
		JP 6180320 A			28-06-1994
		JP 2705768 B			28-01-1998
		JP 6160388 A			07-06-1994
		JP 9178748 A			11-07-1997
		JP 7046107 B			17-05-1995
		JP 1503174 T			26-10-1989
		US 5622871 A			22-04-1997
		US 5602040 A			11-02-1997
		US 5656503 A			12-08-1997
		AU 656966 B			23-02-1995
		AU 1704992 A			27-08-1992
		AU 656967 B			23-02-1995
		AU 1705092 A			27-08-1992
WO 9726083	A 24-07-1997	IT 1281738 B			27-02-1998
		AU 1306197 A			11-08-1997
		EP 0874690 A			04-11-1998
EP 0306336	A 08-03-1989	US 4981786 A			01-01-1991
		CA 1333046 A			15-11-1994
		DE 3887941 D			31-03-1994
		DE 3887941 T			01-09-1994
		ES 2051303 T			16-06-1994
		JP 1072066 A			16-03-1989
JP 07027761	A 31-01-1995	JP 2665647 B			22-10-1997
US 5611995	A 18-03-1997	AT 154979 T			15-07-1997
		AU 683253 B			06-11-1997
		AU 6429194 A			11-10-1994
		BR 9406010 A			26-12-1995
		CA 2158162 A			29-09-1994
		CN 1121370 A			24-04-1996
		DE 69404026 D			07-08-1997
		DE 69404026 T			30-10-1997
		DK 689673 T			02-02-1998
		WO 9422011 A			29-09-1994

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/01380

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5611995	A	EP	0689673 A	03-01-1996
		ES	2105678 T	16-10-1997
		GR	3024733 T	31-12-1997
		JP	8508097 T	27-08-1996
WO 9800712	A 08-01-1998	AU	3160997 A	21-01-1998
		CA	2259307 A	08-01-1998
		EP	0920621 A	09-06-1999
		ZA	9705741 A	27-07-1998

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Document Internationale No
PC, FR 99/01380

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 B01L3/00 G01N33/543 G01N33/558 G01N33/76

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 B01L G01N

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 95 08761 A (POLYFILTRONICS INC) 30 mars 1995 (1995-03-30) page 5, alinéa 2 - alinéa 3 page 7, alinéa 2; figure 6 page 9, alinéa 2 - alinéa 3; figures 9,10 page 10, alinéa 1 - page 11; figures 11-13 ---	1
A	EP 0 560 411 A (UNILEVER NV) 15 septembre 1993 (1993-09-15) page 6, ligne 24 - page 7, ligne 45 page 8, ligne 45 - page 9, alinéa 46 page 9, ligne 47 - ligne 49 --- -/-	1-6

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant lever un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

10 septembre 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

17/09/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Hocquet, A

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PC./FR 99/01380

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 97 26083 A (BOEHRINGER MANNHEIM ITALIA ; QUAGLIARELLA GIOVANNA (IT); PIRO PAOLA) 24 juillet 1997 (1997-07-24) page 1, ligne 1 - ligne 15 page 3, ligne 23 - ligne 30 page 5, ligne 9 - page 7, ligne 26; figures 1-6 ---	1-6
A	EP 0 306 336 A (SYNTEX INC) 8 mars 1989 (1989-03-08) colonne 11, ligne 50 - colonne 12, ligne 39 colonne 19, ligne 20 - ligne 31; figures 1,4 ---	7
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 095, no. 004, 31 mai 1995 (1995-05-31) & JP 07 027761 A (SANKYO CO LTD; OTHERS: 01), 31 janvier 1995 (1995-01-31) abrégé ---	1
A	US 5 611 995 A (DE ZOETEN JUAN P ET AL) 18 mars 1997 (1997-03-18) colonne 3, ligne 8 - ligne 21 colonne 4, ligne 17 - ligne 59 colonne 5, ligne 12 - ligne 13 ---	1
A	WO 98 00712 A (CHANDLER HOWARD MILNE) 8 janvier 1998 (1998-01-08) page 9, ligne 5 - ligne 14 page 12, ligne 24 - page 20, ligne 12; figures 3-8 ---	11
		1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs à membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 99/01380

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication	
WO 9508761 A	30-03-1995	AUCUN		
EP 0560411 A	15-09-1993	AT 101721 T EP 0560410 A AU 626207 B AU 1622888 A AU 4438697 A AU 682071 B AU 8048994 A AU 679279 B AU 8049094 A DE 3887771 D DE 8805565 U EP 0291194 A ES 2050704 T FR 2614423 A WO 8808534 A GB 2204398 A, B HK 140995 A IT 214285 Z JP 2705767 B JP 6180320 A JP 2705768 B JP 6160388 A JP 9178748 A JP 7046107 B JP 1503174 T US 5622871 A US 5602040 A US 5656503 A AU 656966 B AU 1704992 A AU 656967 B AU 1705092 A	15-03-1994 15-09-1993 23-07-1992 02-12-1988 19-03-1998 18-09-1997 09-03-1995 26-06-1997 09-03-1995 24-03-1994 18-08-1988 17-11-1988 01-06-1994 28-10-1988 03-11-1988 09-11-1988 15-09-1995 24-04-1990 28-01-1998 28-06-1994 28-01-1998 07-06-1994 11-07-1997 17-05-1995 26-10-1989 22-04-1997 11-02-1997 12-08-1997 23-02-1995 27-08-1992 23-02-1995 27-08-1992	15-03-1994 15-09-1993 23-07-1992 02-12-1988 19-03-1998 18-09-1997 09-03-1995 26-06-1997 09-03-1995 24-03-1994 18-08-1988 17-11-1988 01-06-1994 28-10-1988 03-11-1988 09-11-1988 15-09-1995 24-04-1990 28-01-1998 28-06-1994 28-01-1998 07-06-1994 11-07-1997 17-05-1995 26-10-1989 22-04-1997 11-02-1997 12-08-1997 23-02-1995 27-08-1992 23-02-1995 27-08-1992
WO 9726083 A	24-07-1997	IT 1281738 B AU 1306197 A EP 0874690 A	27-02-1998 11-08-1997 04-11-1998	
EP 0306336 A	08-03-1989	US 4981786 A CA 1333046 A DE 3887941 D DE 3887941 T ES 2051303 T JP 1072066 A	01-01-1991 15-11-1994 31-03-1994 01-09-1994 16-06-1994 16-03-1989	
JP 07027761 A	31-01-1995	JP 2665647 B	22-10-1997	
US 5611995 A	18-03-1997	AT 154979 T AU 683253 B AU 6429194 A BR 9406010 A CA 2158162 A CN 1121370 A DE 69404026 D DE 69404026 T DK 689673 T WO 9422011 A	15-07-1997 06-11-1997 11-10-1994 26-12-1995 29-09-1994 24-04-1996 07-08-1997 30-10-1997 02-02-1998 29-09-1994	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs à membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 99/01380

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5611995 A		EP 0689673 A ES 2105678 T GR 3024733 T JP 8508097 T	03-01-1996 16-10-1997 31-12-1997 27-08-1996
WO 9800712 A	08-01-1998	AU 3160997 A CA 2259307 A EP 0920621 A ZA 9705741 A	21-01-1998 08-01-1998 09-06-1999 27-07-1998